

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-143550

(P2000-143550A)

(43)公開日 平成12年5月23日 (2000.5.23)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 6 1 K 49/00

識別記号

F I  
A 6 1 K 49/00

テマコード<sup>\*</sup> (参考)  
C 4 C 0 8 5

審査請求 未請求 請求項の数5 書面 (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平10-356865

(22)出願日 平成10年11月10日 (1998.11.10)

(71)出願人 593232206

学校法人桐蔭学園

神奈川県横浜市青葉区鉄町1614番地

(72)発明者 カワノ・スタント

神奈川県横浜市青葉区鉄町1614番地 学校  
法人 桐蔭学園内

(72)発明者 渡会 浩

神奈川県横浜市青葉区鉄町1614番地 学校  
法人 桐蔭学園内

(72)発明者 佐藤 敏夫

神奈川県横浜市青葉区鉄町1614番地 学校  
法人 桐蔭学園内

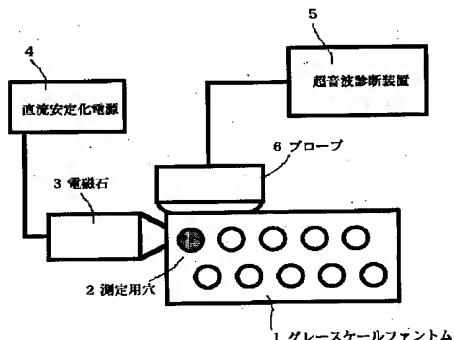
Fターム(参考) 4C085 HH09 JJ08 KA19 KA28 KB07  
KB08 KB42 LL01 LL18

(54)【発明の名称】 超音波造影剤

(57)【要約】

【課題】 各種臓器の腫瘍や早期ガンなどの疾患のある特定の領域にタイムリーに導入することが可能な超音波造影剤を提供する。

【解決手段】 カルボン酸塩によって被覆された微小気泡の表面に磁性体粒子を吸着させたことを特徴とする超音波造影剤である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】カルボン酸塩によって被覆された微小気泡の表面に磁性体粒子を吸着させたことを特徴とする超音波造影剤。

【請求項2】請求項1記載の超音波造影剤において、前記カルボン酸塩は、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムであり、これらのカルボン酸塩を単独で又は混合物の形で使用することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項3】請求項1記載の超音波造影剤において、前記磁性体粒子は、 $y - Fe_2O_3$ 、高Hc型 $y - Fe_2O_3$  ( $Fe_3O_4$ )、Co含有 $y - Fe_2O_3$ 、Co被着 $y - Fe_2O_3$ 、 $Fe_3O_4$ 、フェライト ( $M_xFe_{3-x}O_4$ : MはZn、Ni、Mn、Cr、Cd等の第一遷移金属、xは0~1)、バリウムフェライトのいずれかであることを特徴とする超音波造影剤。

【請求項4】請求項3記載の超音波造影剤において、前記磁性体粒子を陽イオン界面活性剤で被覆することを特徴とする超音波造影剤。

【請求項5】請求項1記載の超音波造影剤において、外部磁場によって制御することのできることを特徴とする超音波造影剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、超音波画像診断において診断画像のコントラストを増強するために使用される超音波造影剤に関する。さらに詳しくは、長寿命で均一安定な気泡から成る超音波造影剤の表面に磁性体粒子を吸着させた超音波造影剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】超音波は、医学的画像診断の分野で広く利用されている。超音波を利用した医学診断画像とは、超音波変換器より超音波を人体内に送信し、人体組織で反射された超音波信号を再び超音波変換器で受信することによって再構成された画像を言う。つまり、超音波変換器から得られた超音波信号のもつ情報を超音波診断装置に送り、そこで画像作成処理を行い、診断装置のモニタ上に画像が表示される。この画像によって、医師等は人体内部の組織の様子を観察することができる。

【0003】人体は、組織によってそれぞれ異なる音速や減衰あるいは散乱という音響特性を持っている。超音波変換器で受信された超音波信号は、人体組織の後方散乱特性によって生じたものであり、モニタに出力された画像は、検査中の人体組織の音響特性を表示していることになる。

【0004】超音波の音響特性を表す音響インピーダンスは、異なる物質の境界面（例えば固体と液体の界面、液体と気体の界面等）で大きく変化する。したがって、この境界面からの超音波信号を用いれば鮮明な診断画像

を得ることができる。そのために、単純気泡、コーティングされた気泡、コロイド状懸濁液、エマルジョン等のさまざまな材料が超音波造影剤として研究されてきたが、その中でも微小気泡超音波造影剤は、周囲の生体組織と著しく音響インピーダンスが異なるため、超音波の散乱特性に優れ、従来の超音波診断装置では見えにくい血流などの画像を鮮明にすることから、血流診断の向上や癌の早期発見に大きく期待されている。

【0005】微小気泡からなる超音波造影剤としては、例えは特開平8-325165号公報に示すように、気泡のコーティング剤、すなわち気泡と水との界面に配向吸着する薬剤として界面活性剤を用いることにより、長期安定な微小気泡を作製した例が報告されている。

【0006】一方、今までに開発された超音波造影剤の体内への投与方法については、多くの方法が提案されている。これらの中でも最も一般的に使われている方法は静脈内への投与である。これは、できるだけ人体に障害を与えない方法で心臓の疾患、例えは心筋梗塞や心臓の血流に乱流が生じている部位などを造影することが望まれていたからである。

## 【発明が解決しようとする課題】

【0007】しかしながら、現在利用されている超音波造影剤に対しては、診断画像のコントラストを増強するだけではなく、人体内の問題のある部位、例えは各種臓器の腫瘍や早期ガンなどの疾患のある特定の領域にタイミングで微小気泡を導入することが強く望まれている。造影剤のこのような用途を実現するためには、従来のように問題のある部位にただ単純に造影剤を導入するよりも、他の手段、例えは、体内の特定の部位を標的にすることができる機能をもった造影剤を利用する方が著しく有利である。

【0008】例えは、特定の部位を標的にすることができる機能をもった造影剤であれば、問題のある部位に選択的に集めることができるので、医師等はより正確に疾患を超音波で観察し、診断することができます。いずれにしても、今までの典型的な超音波造影剤は、静脈とかリンパ系のように、問題のある領域に直接的に単純に適用されていた。超音波造影剤を標的化するには、標的化を可能にするメカニズムを確立することが必要である。本発明は、上記従来の欠点を解決するためになされたもので、その目的は、体内の特定部位を標的にすることができる機能をもった超音波造影剤を提供することである。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明による超音波造影剤は、カルボン酸塩によって被覆された微小気泡の表面に磁性体粒子を吸着させた構造から成る。該微小気泡の被覆に使われるカルボン酸塩は、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムであり、これらのカルボン酸塩は単独で又は混合物の形で

使用する。

【0010】また、該微小気泡に吸着させる磁性体粒子としては、 $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、高Hc型 $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)、Co含有 $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Co被着 $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、フェライト(M<sub>x</sub>Fe<sub>3-x</sub>O<sub>4</sub>:MはZn、Ni、Mn、Cr、Cd等の第一遷移金属、xは0~1)、バリウムフェライト(BaFe<sub>12</sub>O<sub>19</sub>)がある。

【0011】一般に、前記カルボン酸塩で被覆された微小気泡は静電的に負に帯電している。したがって、陽イオン界面活性剤で前記磁性体粒子を被覆し、磁性体粒子の表面を静電的に正に帯電されば、その静電的結合によって微小気泡と磁性体粒子の吸着を更に強めることができる。

【0012】該微小気泡の表面には磁性体粒子が吸着しているので、人体の外側から印加した磁場によって、その人体内での動きを制御することができる。つまり、各種臓器の腫瘍や早期ガンを発見するために、外部から印加する磁場によって、疾患のある特定の領域にタイミング一に微小気泡を選択的に誘導することができるので、それによって医師等はより正確に疾患を超音波で観察し、診断することができる。

【0013】カルボン酸塩を含有する水溶液と気体とを攪拌装置によって攪拌することによって、カルボン酸塩で被覆された微小気泡を作製する。作製した微小気泡含有乳化液の中に磁性体粒子を入れて、攪拌装置を使って低動力で攪拌しながら微小気泡の表面に磁性体粒子を吸着させることによって、表面に磁性体粒子が吸着した微小気泡からなる超音波造影剤を作製することができる。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照して本発明の実施例を説明するが、本発明を限定するものではない。

【0015】乾燥粉末状のステアリン酸ナトリウム50mgを1000mlの蒸留水に添加した。その後、ホモナイザー(日立製作所製のHG30型)を用いてこの水溶液を30秒間低攪拌した。この時のホモナイザーの攪拌パワーレベルは、「1」(5,000rpm)である。そして、30秒の攪拌の後、2分間攪拌を停止して水溶液を放置した。その後、再度上記攪拌、すなわち30秒間攪拌パワーレベル「1」(5,000rpm)で、この水溶液を攪拌した。次に、ホモナイザーの攪拌パワーレベルを「5」(15,000rpm)に上げ、この水溶液を更に3分間攪拌した。尚、上記ホモナイザーの攪拌パワーレベルは、1~10段階まである。

【0016】尚、蒸留水の量は1000mlに限るものではなく、発泡状態に応じて適宜水溶液の容積を増加させてもよい。

【0017】上記の低動力で所定時間攪拌する低攪拌工程と、大動力で攪拌する高攪拌工程との2段階の攪拌工

程からなる段階攪拌工程は、既に特開平8-325165号公報で報告されている。血管内に注入され、血流によって肺に運ばれても、肺の中の微細な血管を通過することができる直径(1~10μm)の微小気泡を多く含有する乳化液を、この方法により効率よく大量に生成させることができる。

【0018】尚、上記微小気泡の製造方法では、一例としてステアリン酸ナトリウムを用いたが、他のカルボン酸塩として、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウムが挙げられ、これらのカルボン酸塩は単独又は混合物の形で使用する。

【0019】微小気泡の表面に吸着させる磁性体粒子としてはマグネタイト(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、戸田工業株式会社製)を用いた。このマグネタイトの平均粒子サイズは0.3μmである。近接するマグネタイトが磁気力や分子間力により合体し、凝集するのを防ぐために、マグネタイトの表面を界面活性剤で被覆し、その静電気的反発と弾性的反発を利用して、合体、凝集を防ぐ。のために、マグネタイト2gを0.1%濃度のラウリン酸ナトリウム水溶液1000mlに入れ、80℃で60分間、マグネットックスターラーで攪拌しながら、マグネタイトの表面にラウリン酸ナトリウムを吸着せた。その後、そのマグネタイトを蒸留水で洗浄し、吸着していないラウリン酸ナトリウムを除去した。

【0020】微小気泡含有乳化液に前述したラウリン酸ナトリウムで表面を被覆したマグネタイトを入れ、マグネットックスターラーで1時間攪拌し、微小気泡の表面にマグネタイトを吸着させた。攪拌時にマグネットックスターラーを用いることによって、微小気泡に吸着していないマグネタイト及び磁気凝集を起こして大きくなっているマグネタイトは沈殿し、マグネットックスターラーの磁性を持った回転子に吸着するので、除去することができる。

【0021】また、陽イオン界面活性剤をマグネタイトに吸着させることによって、マグネタイトを正に帯電させ、一般に負に帯電している微小気泡と静電結合させることで、より一層強く、微小気泡の表面にマグネタイトを吸着させることができる。

【0022】まず、陽イオン界面活性剤DPCl(塩化1-ラウリルビリジウム)20%水溶液1500ml中にマグネタイト15gを入れ、80℃で1時間攪拌しながらマグネタイトの表面を陽イオン界面活性剤で被覆した。その後、余分な上澄み液を捨て、マグネタイトを蒸留水で洗浄することによって、陽イオン界面活性剤で被覆されたマグネタイトを得た。

【0023】次に、ステアリン酸ナトリウム150mgを蒸留水150ml中に入れ、前述した段階攪拌工程により微小気泡含有乳化液を作製した。この微小気泡含有乳化液を50mlのビュレットに取り、吸引口を下にし

た状態で1時間放置した。放置しておくとピュレットの内部で気泡は水よりも比重が軽いので、吸引口先端と反対側の上層に浮上し、その結果、微小気泡含有乳化液は、微小気泡部分と液体部分に分離する。

【0024】更に直径の大きな気泡は比重が小さいので、ピュレットの上方に短時間で浮上する一方、直径の小さい気泡は大きな気泡に比べ比重が大きいので、浮上するのに時間を要する。そのため、ピュレット上方の微小気泡部分は気泡の大きさに応じて分離していることになる。

【0025】1時間経過後、まずピュレット吸引口先端付近の微小気泡の含まれていない液体部分だけを放出する。その結果、ピュレット内部には微小気泡と若干の液体だけが残っていることになる。次に、ピュレット吸引口先端付近の直径の小さい微小気泡のみを先端から別容器に放出すれば、所望の微小気泡（例えば $1\sim10\mu\text{m}$ ）が得られる。すなわち、ピュレット内での気泡含有乳化液の放置時間と、ピュレットからの気泡の放出割合によって、自在に気泡の直径を制御することができる。

【0026】上記の気泡と水との比重差及び気泡サイズによる比重差を利用して気泡の大きさを分離する浮力分離工程については、特開平8-325165号公報に示されている。

【0027】この浮力分離工程によって取り出した平均粒径約 $10\mu\text{m}$ の微小気泡含有乳化液に、陽イオン界面活性剤で被覆したマグネタイトを混入し、シーソー回転式ローター（井内盛栄堂製のV M R - 5型）を用いてゆっくり30分間攪拌しながら、負に帯電した微小気泡の表面に正に帯電したマグネタイトを静電結合させた。

【0028】尚、上記の実施例では磁性体粒子としてマグネタイト ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) を用いたが、磁性体粒子としては  $y-\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、高Hc型  $y-\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )、Co含有  $y-\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、Co被着  $y-\text{Fe}_2\text{O}_3$ 、フェライト ( $M_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ : MはZn、Ni、Mn、Cr、Cd等の第一遷移金属、xは0~1)、バリウムフェライトのいずれかであってもよい。

【0029】表面に磁性体粒子が吸着している微小気泡を外部磁場で誘導することが可能であるか実験を行った。図1にその実験システムを示す。

【0030】グレースケールファントム1内の円柱型の測定用穴2に蒸留水又は生理食塩水をいれ、その中に前記製造方法で作成した微小気泡を適量注入した。そして、グレースケールファントム1の横に設置した電磁石3に直流安定化電源4から直流電流を流すことによって微小気泡の入っている測定穴に外部磁場を印加した。実験では電磁石3に $10\text{ A}$ の直流電流を流すことによって

約 $100\text{ガウス}$ の磁場を印加した。

【0031】超音波診断装置5を使って、微小気泡を注入した測定用穴2の超音波診断画像を観察した。図2は、表面に磁性体粒子が吸着している微小気泡に右方向から磁場を印加したときの超音波画像を表している。微小気泡の後方散乱により生じた鮮明な画像の部分が、磁場の印加方向である右側に片寄っているのが観察でき、微小気泡が磁場によって誘導されている様子がわかる。

【0032】一方、図3は比較として表面に磁性体粒子が吸着していない通常の微小気泡に、同様にして右方向から磁場を印加したときの超音波診断画像を示している。この場合は微小気泡が磁場に誘導されている様子が見られない。このことからも、本発明による表面に磁性体粒子を吸着させた微小気泡が、外部磁場によって誘導することができる超音波造影剤であることが確認できた。

### 【0033】

【発明の効果】本発明は、以上説明したような形態で実施され、以下に記載されるような効果を奏す。

【0034】本発明のカルボン酸塩によって被覆された微小気泡の表面に磁性体粒子を吸着させた超音波造影剤は、外部磁場によってその動きを制御することができる。

【0035】また、本発明による超音波造影剤は、人体外側からの外部磁場によって人体内での動きを制御できることから、人体内の問題のある部位、例えば各種臓器の腫瘍や早期ガンなどの特定の領域にタイムリーに微小気泡を導入することができる。これによって、医師等はより正確に疾患を超音波で観察し、診断することが可能になる。

### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態に係る超音波造影剤の磁場による誘導を評価するための実験システム図である。

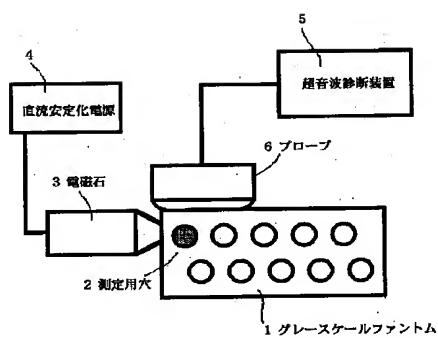
【図2】本発明の実施の形態に係る表面に磁性体を吸着させた超音波造影剤に磁場を印加したときの超音波診断画像である。

【図3】表面に磁性体を吸着させていない通常の超音波造影剤に磁場を印加したときの超音波診断画像である。

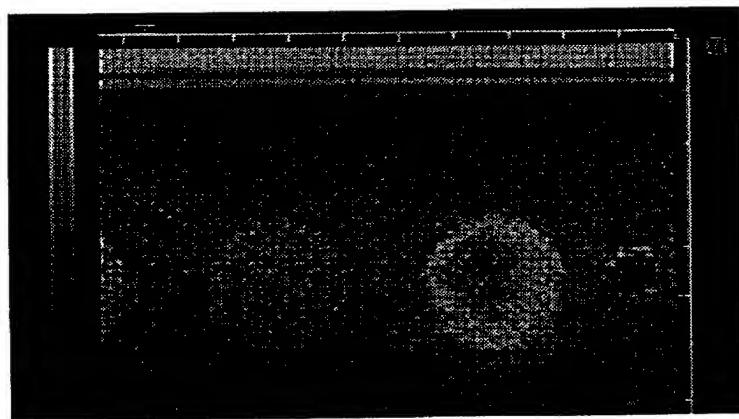
### 【符号の説明】

- |    |                |
|----|----------------|
| 40 | 1 グレースケールファントム |
|    | 2 測定用穴         |
|    | 3 電磁石          |
|    | 4 直流安定化電源      |
|    | 5 超音波診断装置      |
|    | 6 プローブ         |

【図1】

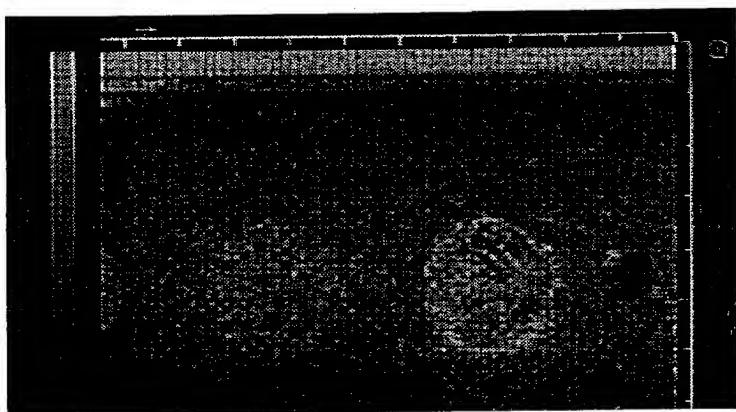


【図2】



写 真

【図3】



写 真

PAT-NO: JP02000143550A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 2000143550 A  
TITLE: ULTRASONIC CONTRAST MEDIUM  
PUBN-DATE: May 23, 2000

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
KAWAN, STANT	N/A
WATARAI, HIROSHI	N/A
SATO, TOSHIO	N/A

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
TOIN GAKUEN	N/A

APPL-NO: JP10356865

APPL-DATE: November 10, 1998

INT-CL (IPC): A61K049/00

## ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject contrast medium capable of manifesting functions to target a specific site in a body by making magnetic substance particles adsorbed onto the surfaces of microbubbles coated with a carboxylic salt.

SOLUTION: Magnetic substance particles [preferably  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, a high Hc type  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), a Co-containing  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, etc.], are adsorbed onto the surfaces of microbubbles coated with a carboxylic salt (preferably sodium laurate, sodium myristate, sodium palmitate, etc.). The contrast medium is preferably used by coating the magnetic substance particles with a cationic

surfactant. The movement of the contrast medium can be controlled by an external magnetic field. Thereby, the microbubbles can timely be introduced into sites causing problems in a human body, e.g. specific regions such as tumors in various kinds of internal organs or early cancers and diseases can accurately be observed and diagnosed by ultrasonic waves.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

**Disclaimer:**

This English translation is produced by machine translation and may contain errors. The JPO, the INPI, and those who drafted this document in the original language are not responsible for the result of the translation.

**Notes:**

1. Untranslatable words are replaced with asterisks (\*\*\*\*).
2. Texts in the figures are not translated and shown as it is.

Translated: 01:37:33 JST 04/26/2011

Dictionary: Last updated 04/08/2011 / Priority: 1. Chemistry / 2. Medical/Pharmaceutical sciences / 3. Natural sciences

## FULL CONTENTS

---

[Claim(s)]

[Claim 1]An ultrasonic contrast medium making magnetic substance particles stick to the surface of a micro bubble covered with carboxylate.

[Claim 2]In the ultrasonic contrast medium according to claim 1, [ said carboxylate ] An ultrasonic contrast medium which are sodium laurate, sodium myristate, sodium palmitate, sodium stearate, and sodium oleate, and is characterized by using these carboxylate in independent or a form of a mixture.

[Claim 3]In the ultrasonic contrast medium according to claim 1, [ said magnetic substance particles ] Gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, high Hc type gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), Co content gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Co covering gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, An ultrasonic contrast medium being Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ferrite (M<sub>x</sub>Fe<sub>3-x</sub>O<sub>4</sub>:M is the first transition metal, such as Zn, nickel, Mn, Cr, and Cd, and x is 0-1), or a barium ferrite.

[Claim 4]An ultrasonic contrast medium covering said magnetic substance particles with a cationic surfactant in the ultrasonic contrast medium according to claim 3.

[Claim 5]An ultrasonic contrast medium currently being controllable by an external magnetic field in the ultrasonic contrast medium according to claim 1.

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to the ultrasonic contrast medium used in order to reinforce the contrast of a diagnostic picture in sonogram diagnosis. It is related with the ultrasonic contrast medium to which magnetic substance particles were made to stick on the surface of the ultrasonic contrast medium which comprises long lasting and uniform stable air bubbles in more detail.

[0002]

[Description of the Prior Art]The supersonic wave is widely used in the field of medical diagnostic imaging. The medicine diagnostic picture using a supersonic wave transmits a supersonic wave into a human body from a sonar focus transducer, and means the picture reconstructed by receiving again the ultrasonic signal reflected with human body tissue with a sonar focus transducer. That is, the information which the ultrasonic signal acquired from the sonar focus transducer has is sent to ultrasonic diagnostic equipment, picture creation treatment is performed there, and a picture is outputted on the monitor of

a diagnostic device. With this picture, medical practitioners can observe the appearance of the organization inside a human body.

[0003]The human body has the acoustic feature of acoustic velocity, or the attenuation or dispersion which changes with organizations, respectively. Producing the ultrasonic signal received with the sonar focus transducer by the backscatter characteristic of human body tissue, the picture outputted to the monitor will show the acoustic feature of the human body tissue under inspection.

[0004]The acoustic impedance showing the acoustic feature of a supersonic wave changes a lot by the interfaces (for example, the interface of a solid and a fluid, the interface of a fluid and a gas, etc.) of a different substance. Therefore, if the ultrasonic signal from this interface is used, a clear diagnostic picture can be obtained. Therefore, although various materials, such as simple air bubbles, coated air bubbles, colloid suspension, and an emulsion, have been studied as an ultrasonic contrast medium, Also in it, since a micro bubble ultrasonic contrast medium differs in acoustic impedance from the surrounding body tissue remarkably, it is excellent in the scattering characteristic of a supersonic wave, and is greatly expected from improvement in blood-flow diagnosis, or the early detection of cancer with conventional ultrasonic diagnostic equipment from making clear pictures, such as a blood flow which is not in sight easily.

[0005]As an ultrasonic contrast medium which consists of micro bubbles, as shown, for example in JP,H8-325165,A, the example which produced the stable micro bubble over a long period of time is reported by by using a surface active agent for the coating agent of air bubbles, i.e., the interface of air bubbles and water, as drugs which carry out orientation adsorption.

[0006]On the other hand, many methods are proposed about the medication method to the inside of the body of the ultrasonic contrast medium developed until now. The method most generally in these methods used is administration into a vein. This is because the disease of the heart, for example, the blood flow of myocardial infarction or the heart, was expected to image the part etc. which the turbulent flow has produced by the method of not doing hindrance to a human body as much as possible.

[Problem to be solved by the invention]

[0007]However, to introduce a micro bubble into the part which it not only reinforces the contrast of a diagnostic picture, but has a problem in a human body, and the specific field which has diseases, such as a tumor of various organs and an early cancer, for example timely to the ultrasonic contrast medium used now is desired strongly. In order to realize such a use of a contrast medium, it is more advantageous than merely introducing a contrast medium into the part which has a problem like before simply more remarkable [ it / to use a contrast medium with the mechanism which can make a target other means, for example, a specific part in the living body, ].

[0008]For example, since it can bring together in a part with a problem alternatively if it is a contrast medium with the mechanism which can make a specific part a target, more correctly, medical practitioners can observe a disease ultrasonically and can diagnose it. Anyway, the old typical ultrasonic contrast medium was directly applied to the field with a problem simply like a vein or the lymphatic system. In order to target-ize an ultrasonic contrast medium, it is required to establish the mechanism which enables target-ization. Made in order that this invention might solve the above-mentioned conventional fault, the purpose is to provide an ultrasonic contrast medium with the mechanism which can make

a target a specific site in the living body.

[0009]

[Means for solving problem]The ultrasonic contrast medium by this invention changes from the structure where magnetic substance particles were made to adsorb to the surface of the micro bubble covered with carboxylate. The carboxylate used for covering of this micro bubble is sodium laurate, sodium myristate, sodium palmitate, sodium stearate, and sodium oleate, and these carboxylate is used in independent or the form of a mixture.

[0010][ as magnetic substance particles made to stick to this micro bubble ] Gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, high Hc type gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), Co content gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Co covering gamma-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, There are Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ferrite (M<sub>x</sub>Fe<sub>3-x</sub>O<sub>4</sub>:M is the first transition metal, such as Zn, nickel, Mn, Cr, and Cd, and x is 0-1), and a barium ferrite (BaFe<sub>12</sub>O<sub>19</sub>).

[0011]Generally, the micro bubble covered with said carboxylate is electrostatically charged in negative. Therefore, if said magnetic substance particles are covered with a cationic surfactant and the surface of magnetic substance particles is just electrified electrostatically, adsorption of a micro bubble and magnetic substance particles can be further strengthened by the electrostatic coupling.

[0012]Since magnetic substance particles are sticking to the surface of this micro bubble, a motion within the human body is controllable by a magnetic field impressed from the outside of a human body. That is, since a micro bubble can be timely derived to a specific field with a disease alternatively by a magnetic field impressed from the outside in order to discover a tumor and an early cancer of various organs, by it, more correctly, medical practitioners can observe a disease ultrasonically and can diagnose it.

[0013]A micro bubble covered with carboxylate is produced by agitating an aqueous solution and a gas containing carboxylate with an agitating device. An ultrasonic contrast medium which becomes the surface from a micro bubble to which magnetic substance particles stuck is producible by making magnetic substance particles adsorb on the surface of a micro bubble, putting magnetic substance particles in produced micro bubble content emulsified liquid, and agitating with low power using an agitating device.

[0014]

[Mode for carrying out the invention]Hereafter, this invention is not limited although working example of this invention is described with reference to Drawings.

[0015]50 mg of dry powder-like sodium stearate was added to 100 ml of distilled water. Then, this aqueous solution was low-agitated for 30 seconds using a homogenizer (Hitachi HG30 type). A churning power level of a homogenizer at this time is "1" (5,000 rpm). And after churning for 30 seconds, churning between dichotomy was stopped and an aqueous solution was neglected. Then, this aqueous solution was again agitated with a churning power level "1" (5,000 rpm) between the above-mentioned churning, i.e., 30 seconds. Next, a churning power level of a homogenizer was raised to "5" (15,000 rpm), and this aqueous solution was agitated for 3 more micros. There is a churning power level of the above-mentioned homogenizer to 1-10 steps.

[0016]The quantity of distilled water may not be restricted to 100 ml, and may make the volume of an aqueous solution increase suitably according to the letter bear of foaming.

[0017]The stage stirring process which consists of two steps of stirring processes of the low stirring process which carries out predetermined time churning with the above-mentioned low power, and the high stirring process agitated under large power is already reported by JP,H8-325165,A. Even if it is poured in into a blood vessel and a blood flow

progresses to a lung, the emulsified liquid containing many micro bubbles of the diameter (1-10 micrometers) which can pass the detailed blood vessel in a lung can be made to generate in large quantities efficiently by this method.

[0018]Although sodium stearate was used as an example in the manufacturing method of the above-mentioned micro bubble, As other carboxylate, sodium laurate, sodium myristate, sodium palmitate, and sodium oleate are mentioned, and these carboxylate is used in independent or the form of a mixture.

[0019]As magnetic substance particles made to adsorb on the surface of a micro bubble, magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , TODA KOGYO CORPORATION make) was used. The average particle size of this magnetite is 0.3 micrometer. In order for the approaching magnetite to unite according to magnetic force or intermolecular force and to prevent condensing, coalescence and an aggregation are prevented by covering the surface of magnetite with a surface active agent, and using the electrostatic rebounding and elastic rebounding.

Therefore, sodium laurate was made to adsorb on the surface of magnetite, putting 2 g of magnetite in 100 ml of sodium-laurate aqueous solutions of 0.1% concentration, and agitating with a magnetic stirrer for 60 micros at 80 \*\*. Then, distilled water washed the magnetite and the sodium laurate to which it is not sticking was removed.

[0020]The magnetite which covered the surface with the sodium laurate mentioned above in micro bubble content emulsified liquid was put in, it agitated with the magnetic stirrer for 1 hour, and magnetite was made to adsorb on the surface of a micro bubble. The magnetite which causes the magnetite and the magnetic aggregation which are not sticking to a micro bubble by using a magnetic stirrer at the time of churning, and is large precipitates, and since it sticks to a rotor with the magnetism of the magnetic stirrer, it is removable.

[0021]It can be still stronger and magnetite can be made to adsorb on the surface of a micro bubble by making a cationic surfactant stick to magnetite by carrying out an electrovalent bond to the micro bubble which just electrified magnetite and has generally been charged in negative.

[0022]First, 15 g of magnetite was put in 150 ml of cationic surfactant DPCL(chloridation 1-lauryl pyridium)20% aqueous solutions, and the surface of magnetite was covered with the cationic surfactant, agitating at 80 \*\* for 1 hour. Then, the magnetite covered with the cationic surfactant was obtained by throwing away an excessive supernatant liquid and washing magnetite with distilled water.

[0023]Next, 150 mg of sodium stearate was put in 150 ml of distilled water, and micro bubble content emulsified liquid was produced according to the stage stirring process mentioned above. This micro bubble content emulsified liquid was taken to a 50-ml buret, and it was neglected in the status that the suction opening was turned down for 1 hour. If it is neglected, inside a buret, since specific gravity is lighter than water, air bubbles will surface in the upper layer by the side of a suction opening tip and opposite, and, as a result, micro bubble content emulsified liquid will be divided into a micro bubble portion and a liquid part.

[0024]Since the air bubbles with a big diameter is [ specific gravity ] small, while surfacing above a buret for a short time, they take time for the air bubbles with a small diameter to surface, since specific gravity is large compared with big air bubbles.

Therefore, the micro bubble portion of the buret upper part will be separated according to the size of air bubbles.

[0025] Only the liquid part in which the micro bubble near a buret suction opening tip is not contained probably is emitted after 1-hour progress. As a result, only the micro bubble and some fluid will remain in the inside of a buret. Next, if only a micro bubble with a small diameter near a buret suction opening tip is emitted to another container from a tip, a desired micro bubble (for example, 1-10 micrometers) will be obtained. That is, the diameter of air bubbles is controllable by the discharge rate of the leaving times of the cellular content emulsified liquid within a buret, and the air bubbles from a buret free.

[0026] The buoyancy partition process which separates the size of air bubbles using the specific gravity difference of the above-mentioned air bubbles and water and the specific gravity difference by cellular size is shown in JP,H8-325165,A.

[0027] [ the micro bubble content emulsified liquid with a mean particle diameter of about 10 micrometers taken out according to this buoyancy partition process ] The surface of the micro bubble electrified in negative was made to carry out the electrovalent bond of the just electrified magnetite, mixing the magnetite covered with the cationic surfactant and agitating for 30 micros slowly using a seesaw revolving rotor (Iuchi Seieido VMR-5 type).

[0028] Although magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) was used as magnetic substance particles in above-mentioned working example, As magnetic substance particles, gamma- $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , high Hc type gamma- $\text{Fe}_2\text{O}_3$  ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). It may be Co content gamma- $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , Co covering gamma- $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , ferrite ( $\text{M}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ ; M is the first transition metal, such as Zn, nickel, Mn, Cr, and Cd, and x is 0-1), or a barium ferrite.

[0029] It is possible to derive to the surface the micro bubble to which magnetic substance particles are sticking in an external magnetic field, or it experimented. The experiment system is shown in drawing 1.

[0030] Distilled water or a physiological saline was put into the hole 2 for measurement cylinder type [ in the gray scale phantom 1 ], and a proper quantity of micro bubbles created with said manufacturing method in it were poured in. And the external magnetic field was impressed to the measurement hole containing a micro bubble by sending a direct current through the electromagnet 3 installed beside the gray scale phantom 1 from the stabilized DC power supply 4. In the experiment, about 100-gauss magnetic field was impressed by sending a direct current of 10A through the electromagnet 3.

[0031] The ultrasonic diagnosis image of the hole 2 for measurement which poured in the micro bubble was observed using the ultrasonic diagnostic equipment 5. Drawing 2 expresses with the surface sonogram when a magnetic field is impressed to the micro bubble to which magnetic substance particles are sticking from the right. It can observe that the portion of the clear picture produced by backscattering of the micro bubble inclines toward the right-hand side which is an applying direction of a magnetic field, and signs that the micro bubble is derived by the magnetic field understand it.

[0032] On the other hand, drawing 3 shows the ultrasonic diagnosis image when a magnetic field is similarly impressed to the usual micro bubble to which magnetic substance particles are not sticking on the surface as comparison from the right. In this case, signs that the micro bubble is derived to the magnetic field are not seen. Also from this, it has checked that the micro bubble to which magnetic substance particles were made to stick was an ultrasonic contrast medium which can be derived by an external magnetic field on the surface by this invention.

[0033]

[Effect of the Invention] This invention is carried out with a form which was explained above, and generates an effect which is indicated below.

[0034] The ultrasonic contrast medium made to adsorb magnetic substance particles on the surface of the micro bubble covered with carboxylate of this invention can control the motion by an external magnetic field.

[0035] Since the ultrasonic contrast medium by this invention can control the motion within a human body by the external magnetic field from the human body outside, it can introduce a micro bubble into a part with the problem in a human body, and specific fields, such as a tumor of various organs, and an early cancer, timely, for example. It becomes possible for medical practitioners to observe a disease ultrasonically more correctly and to diagnose by this.

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is an experiment system chart for evaluating derivation by the magnetic field of the ultrasonic contrast medium concerning an embodiment of the invention.

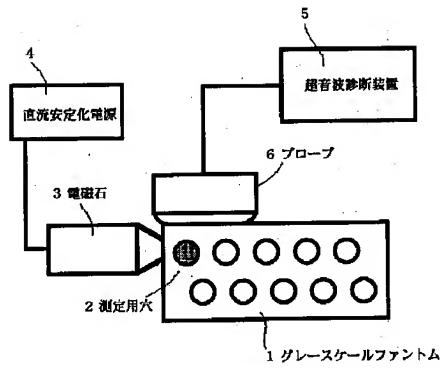
[Drawing 2] It is an ultrasonic diagnosis image when a magnetic field is impressed to the ultrasonic contrast medium made to adsorb a magnetic substance on the surface concerning an embodiment of the invention.

[Drawing 3] It is an ultrasonic diagnosis image when a magnetic field is impressed to the usual ultrasonic contrast medium which is not made to adsorb a magnetic substance on the surface.

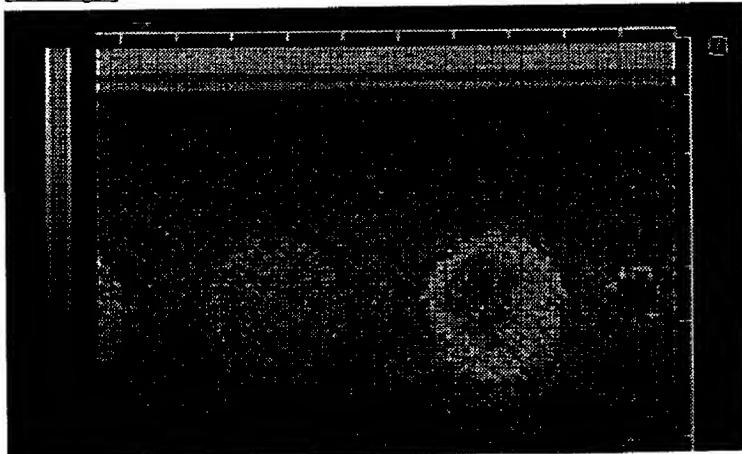
[Explanations of letters or numerals]

- 1 Gray scale phantom
  - 2 Hole for measurement
  - 3 Electromagnet
  - 4 Stabilized DC power supply
  - 5 Ultrasonic diagnostic equipment
  - 6 Probe
- 

[Drawing 1]

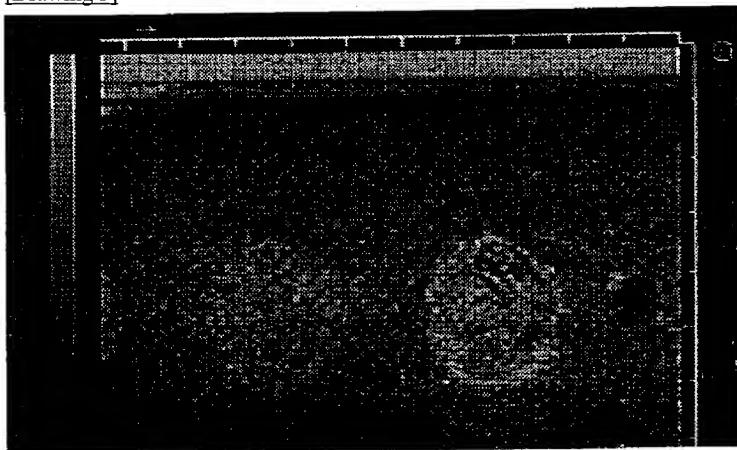


[Drawing 2]



写 真

[Drawing 3]



写 真